

Print | Close

Patent Record View

Friday, April 16 2010

THOMSON INNOVATION

Patent/Publication: JP3002155A CARBAMIC ACID ESTER DERIVATIVE

Bibliography**DWPI Title**

New carbamate derivs. as choline esterase inhibitors, for use as brain improving agents

Original Title

CARBAMIC ACID ESTER DERIVATIVE

Assignee/ApplicantStandardized: **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD**

Original: TAKEDA CHEM IND LTD

Inventor

GOTO GIICHI; NAGAOKA AKINOBU; ISHIHARA YUJI

Publication Date (Kind Code)

1991-01-08 (A)

Application Number / Date

JP1989135643A / 1989-05-29

Priority Number / Date / Country

JP1989135643A / 1989-05-29 / JP

Abstract**Abstract**

NEW MATERIAL: The compound of formula I [R^1 is H or lower alkyl; R^2 is H, lower alkyl or (substituted) aromatic group; R^3 and R^4 are H or lower alkyl; n is 0-7; ring A is 5 to 8-membered ring which may contain hetero atom; ring B is (substituted) benzene ring; ring C is (substituted) aromatic group] or its salt.

EXAMPLE: 2-[5-[N-ethyl-N-[[3-(methylaminocarbonyloxy) phenyl]methyl]amino]pentyl]-5-nitro-1H-isoindolo-1, 3 (2H)-dione hydrochloride.

USE: The compound has choline esterase inhibiting action and is useful as a cerebral function improving agent for senile dementia, Alzheimers disease, etc.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced by reacting a compound of formula II with a compound of formula $R^3-N=C=O$ [R^3 is the above-mentioned group or group of formula III (Y^1 is eliminable group)] in a solvent at 0-120°C optionally in the presence of a base.

COPYRIGHT: (C)1991, JPO&Japio

Classes/Indexing**IPC**IPC Code(1-7) **A61K 31/27** A61K 31/40 C07C 271/44 C07D 209/48

(7)

Current IPC-R	Invention	Version	Additional	Version
	C07D 209/48	20060101		
	A61K 31/27	20060101		
	A61K 31/40	20060101		
	A61K 31/403	20060101		
	A61K 31/4035	20060101		

Advanced	A61P 21/00	20060101		
	A61P 25/00	20060101		
	A61P 25/02	20060101		
	A61P 25/18	20060101	-	-
	A61P 25/28	20060101		
	C07C 69/757	20060101		
	C07C 225/18	20060101		
	C07C 271/44	20060101		
Core	C07D 209/00	20060101		
	A61K 31/21	20060101		
	A61K 31/40	20060101		
	A61K 31/403	20060101		
	A61P 21/00	20060101	-	-
	A61P 25/00	20060101		
	C07C 69/00	20060101		
	C07C 225/00	20060101		
	C07C 271/00	20060101		
Subclass	-	-	-	-

JP FI Codes

A61K 31/27; A61K 31/40; A61K 31/403; A61K 31/4035; A61P 21/00; A61P 25/00; A61P 25/02 106; A61P 25/04; A61P 25/18; A61P 25/28; C07C 69/757; C07C 69/757 Z; C07C 225/18; C07C 271/44; C07D 209/48 Z

JP F Terms

4C086: AA01; AA02; AA03; AA04; BC11; GA07; GA12; MA01; MA04; NA06; NA12; NA14; ZA01; ZA15; ZA16; ZA18; ZA22; ZC20; ZC52; ZC61

4C201

4C204: BB01; BB09; CB03; CB04; DB07; DB10; DB11; DB12; DB13; DB15; DB16; DB18; DB22; DB23; DB25; DB30; EB01; EB02; EB03; FB13; FB16; GB01; GB03; GB07; GB10; GB11; GB13; GB14; GB15; GB17; GB21; GB22; GB23; GB24; GB25; GB26; GB29; GB30; GB32

4C206: AA01; AA02; AA03; AA04; HA24; JA11; JA13; JA19; JA20; JA32; KA01; KA04; MA01; MA04; MA13; MA14; NA05; NA07; NA12; NA14; ZA06; ZA15; ZA16; ZC20; ZC52

4H006: AA01; AA02; AA03; AB20; AB21; AC56; RA22; RB02; RB28

DWPI Manual Codes

 Expand DWPI Manual Codes

Legal Status**INPADOC Legal Status**

Get Family Legal Status

Family**Family**

INPADOC Family (2)

Publication Number	Publication Date	Inventor	Assignee/Applicant	Title
JP3002155A	1991-01-08	GOTO GIICHI	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD	CARBAMIC ACID ESTER DERIVATIVE
JP02725378B2	1998-03-11	GOTO GIICHI	TAKEDA YAKUHI KOGYO KK	-

Description

No Description exists for this Record

Citations

 Expand Citing Patents (8)

Cited Patents (0)

Cited Non-patents (0)

Other

No Other exists for this Record

Copyright 2007-2010 THOMSON REUTERS

⑫ 公開特許公報(A)

平3-2155

⑬ Int. Cl. 9

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)1月8日

C 07 C 271/44
A 61 K 31/27AAR
AAW
AAM

6761-4H

31/40
C 07 D 209/48

7375-4C C 07 D 209/48

Z

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全9頁)

⑮ 発明の名称 カルバミド酸エステル誘導体

⑯ 特 願 平1-135643

⑰ 出 願 平1(1989)5月29日

⑱ 発 明 者 後 藤 義 一 大阪府豊能郡豊能町光風台5丁目6番地の11
 ⑱ 発 明 者 永 岡 明 伸 兵庫県川西市大和東1丁目45番地の8
 ⑱ 発 明 者 石 原 雄 二 兵庫県伊丹市山田字野畑14番地の8
 ⑲ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
 ⑳ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

明 細 書

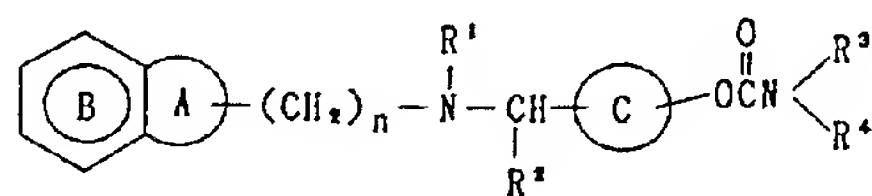
2. 式

1. 発明の名称

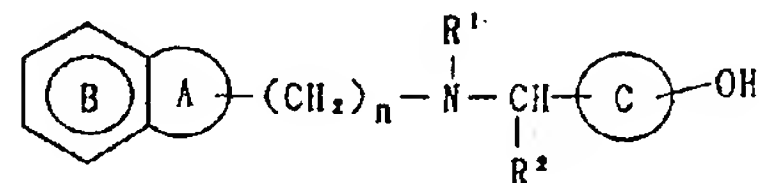
カルバミド酸エステル誘導体

2. 特許請求の範囲

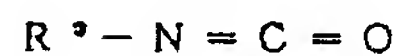
1. 式



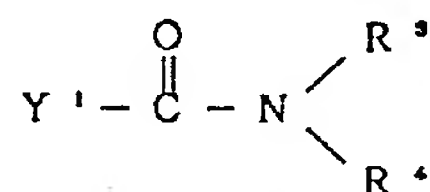
[式中、R¹は水素原子又は低級アルキル基を示し、R²は水素原子又は低級アルキル基もしくは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、R³とR⁴はそれぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示し、nは0～7の整数を示し、環Aは置換されていてもよく、環構成ヘテロ原子としてO、S、Nの1～2個を含んでいてもよい5～8員環状基を示し、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示し、環Cは式示のカルバモイルオキシ基以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環基を示す。]で表わされるカルバミド酸エステル誘導体又は、その塩。



[式中、各記号は請求項1に記載した通りの意義である。]で表わされる化合物と、式



[式中、R⁵は請求項1に記載した通りの意義を有する。]で表わされる化合物あるいは式



[式中、Y¹は脱離基を示し、R³、R⁴は請求項1に記載した通りの意義を有する。]で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

3. 請求項1記載のカルバミド酸エステル誘導体またはその塩を含有することを特徴とするコリンエステラーゼ阻害剤。

4. 脳機能改善剤である請求項3記載の剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、医薬、特に老年性痴呆、アルツハイマー病等における脳機能改善剤として有用な新規カルバミド酸エステル誘導体又はその塩に関する。

従来の技術

社会の高齢化が進む中で、種々の脳機能改善作用を有する化合物が提案されている。その中にあって、コリンエステラーゼ阻害剤であるフィゾスチグミンに脳機能改善作用が見い出されている。

発明が解決しようとする課題

フィゾスチグミンはしかしながら、作用持続時間が短い、毒性が強い等の欠点を有している。

本発明の目的は脳機能改善作用を有することが知られている公知の化合物に比べてより強い作用を有し、作用持続時間が長く、しかも毒性が弱い化合物を提供することである。

課題を解決するための手段

本発明者らは、コリンエステラーゼ阻害作用を有する脳機能改善薬として有用な化合物の探索に

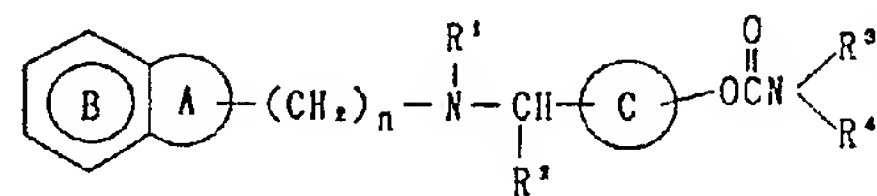
はその塩、それらの製造法及びそれらを含むコリンエステラーゼ阻害剤及び脳機能改善剤に関する。

前記式(I)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 で示される低級アルキル基としては、 C_{1-6} のアルキル基(例、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)があげられる。

前記式(I)において、 R^3 で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、フェニル基、ナフチル基などがあげられる。

これらの芳香族基の置換基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等)、ハロゲン原子(例、クロル、ブロム、ヨード)、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシ)、 C_{1-6} アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ)、アミノ、

鋭意努力を重ねた結果、式(I)



[式中、 R^1 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^2 は水素原子又は低級アルキル基もしくは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、 R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示し、 n は0~7の整数を示し、環Aは置換されていてもよく、環構成ヘテロ原子としてO、S、Nの1~2個を含んでいてもよい5~8員環状基を示し、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示し、環Cは式示のカルバモイルオキシ基以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環基を示す。]で表わされるカルバミド酸エステル誘導体又は、その塩の創製に成功するとともに、これらの化合物が優れた脳機能改善作用を示すことを知見し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、式(I)で示される化合物[以下単に化合物(I)と称することがある。]また

モノまたはジ C_{1-6} アルキル置換アミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル)、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(例、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル)、カルバモイル、モノまたはジ C_{1-6} アルキル置換カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等)、 C_{1-6} アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホ

ニル等)、1-4個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、フェノキシ、ベンゾイル、フェノキシカルボニル、フェニルC₁₋₄アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイル、フェニルC₁₋₄アルキルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルC₁₋₄アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニルC₁₋₄アルキルスルフィニル、フェニルC₁₋₄アルキルスルホニルアミノ及びフェニルスルホニルアミノ[それぞれのフェニル基又はナフチル基における置換基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピルなどのC₁₋₄アルキル基、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシなどのC₁₋₄アルコキシ基、クロル、ブロム、ヨードなどのハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ、アミノ、モノまたはジC₁₋₄アルキル置換アミノ、ニトロ、C₁₋₄アルコキシカルボニルなどがあげられる。]などがあげられる。

これら芳香族基の置換基の数は1~3個程度が適当である。

ルボニル等)、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₄アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、カルバモイル、モノまたはジC₁₋₄アルキル置換カルバモイル(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等)、C₁₋₄アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル等)、1-4個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、フェノキシ、ベンゾイル、フェノキシカルボニル、フェニルC₁₋₄アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイル、フェニルC₁₋₄アルキルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルC₁₋₄アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニルC₁₋₄アルキルスルフィニル、フェニルC₁₋₄アルキルスルホニルアミノ及びフェニルスルホニルアミノ、(それぞれのフェニル基又はナフチル基における置換基と

前記式(1)において、環Bの置換基としては、例えばC₁₋₄アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等)、ハロゲン原子(例えば、クロル、ブロム、ヨード等)、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシ等)、C₁₋₄アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ等)、アミノ、モノまたはジC₁₋₄アルキル置換アミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、環状アミノ(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ等)、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等)、C₁₋₄アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、

としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピルなどのC₁₋₄アルキル基、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシなどのC₁₋₄アルコキシ基、クロル、ブロム、ヨードなどのハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ、アミノ、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ等のモノまたはジC₁₋₄アルキル置換アミノ、ニトロ、C₁₋₄アルコキシカルボニルなどがあげられる。)などがあげられる。

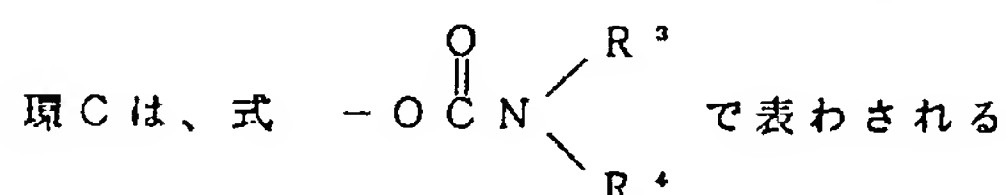
環Bとしては、これらから選ばれる1~3個の置換基(2個以上の場合、同一であっても異なっているてもよい)をベンゼン環が有している場合が好ましい。

環Aは炭素環でも、又環構成ヘテロ原子としてO、S、Nを1~2個含む複素環でもよい。又飽和であっても不飽和であってもよい。

環Aが有していてもよい置換基としては、水酸基、オキシ基、低級アルコキシカルボニル基及び置換基を有していてもよい芳香族基があげられる。

ここで低級アルコキシカルボニルとしてはC₁₋₄アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルなど)があげられる。

また環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」及びその「置換基」としては、「R³で示される置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」及び「置換基」として前にあげた基があげられる。



置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい芳香族基であり、このような芳香族基としては、フェニル基、ナフチル基等があげられる。環Cが上式カルバモイルオキシ基の他に、さらに有していてもよい置換基としては、環Bの置換基として上記したものが挙げられる。

前記式(I)で示される化合物の好ましい実施態

は、メチル、エチルなどが好ましいが、ベンゼン環が置換基を有しない場合も好ましい。

本発明化合物(I)は酸付加塩、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩を形成していてもよく、それらの塩としては、たとえば無機酸(例、塩酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸)との塩、あるいは有機酸(酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸)との塩が挙げられる。

又、目的化合物(I)中に、—COOHなどの酸性基を有している場合、目的化合物(I)は、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニア等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン等の有機塩基と塩を形成していてもよい。

次に本発明化合物(I)の製造法について述べる。

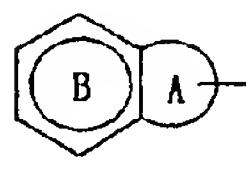
以下の製法説明は、目的化合物(I)自体のみならず、上述したその塩にも適用されるが、以下の説明では単に化合物(I)と略称する。

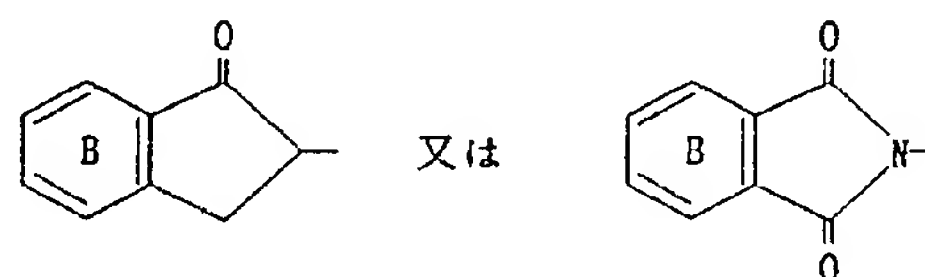
化合物(I)は例えば、式(II)

様を述べると、R¹としてはメチル、エチル、i-プロピルなどが好ましく、特にエチルが好ましい。

R²としては水素原子が好ましい。

R³、R⁴としてはそれぞれ独立して水素原子、メチル、エチルなどが好ましい。nは3、4、5が好ましい。

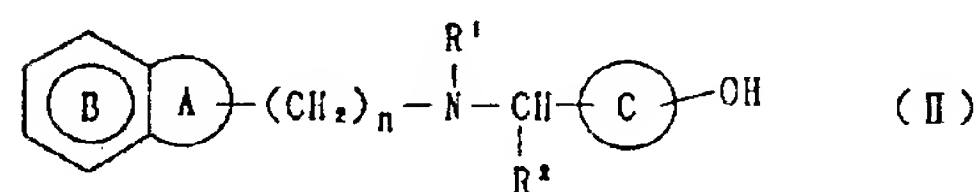
 基の好ましい基としては、具体的には、例えば



(式中の各記号は前義の通りである。)が挙げられる。

環Bの置換基としては、C₁₋₄アルコキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₄アルキルスルホニルなどが好ましく、その数は0~2が好ましい。

環Cとしてはベンゼン環が、その置換基として

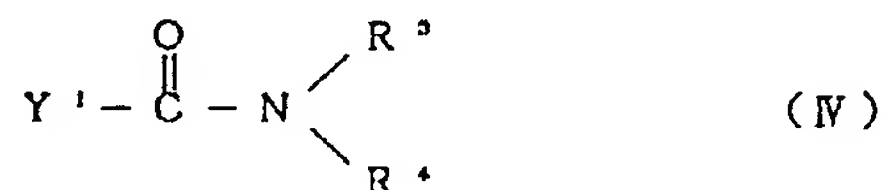


[式中、各記号は前記と同意義である。]で表わされる化合物と、式(III)



[式中、R³は前記と同意義である。]で表わされる化合物を自体公知の方法、例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 26, 779 (1961), ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.), 48, 1736 (1926)に記載された方法、またはそれに準じた方法によって製造することができる。

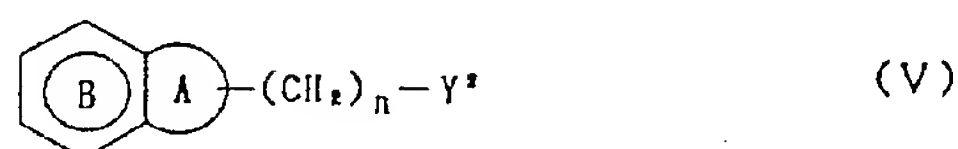
また化合物(I)は例えば、化合物(II)と、式(IV)



[式中、Y¹は例えばハロゲンあるいはアルキル又はアリールスルホニルオキシなどの脱離基を示し、R³, R⁴は前記と同意義である。]で表わされる化合物を自体公知の方法、例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 32, 851(1967), 31, 1150(1966)に記載された方法、またはそれに準じた方法によって製造することができる。

Y¹で表わされるアルキル又はアリールスルホニルのアルキルとしては例えば、メチル, エチル, プロピルなどのC₁~低級アルキルが、アリールとしては、例えば、フェニルやp-メチルフェニルなどの置換されていてもよいフェニルが通常適用される。

上記式(II)で表わされる化合物は例えば、式(V)



[式中、Y²は例えばハロゲンあるいはアルキル又は

しては目的化合物(I)に関して前記したような酸付加塩があげられる。

この反応は溶媒を用いてまたは用いないで行なわれる、この反応は塩基の存在下または非存在下に行なわれる。

塩基としては、たとえば炭酸ナトリウム, 炭酸カリウム, 炭酸リチウム, 水酸化ナトリウム, 水酸化カリウム, ナトリウムメトキシド, ナトリウムエトキシド, 水素化ナトリウムなどの無機塩基やピリジン, 4-ジメチルアミノピリジン, トリエチルアミンなどの有機塩基があげられる。溶媒を使用する場合、該溶媒としてはたとえばメタノール, エタノール, プロパノール, イソプロパノール, n-ブタノール, t-ブタノールなどの低級アルコール類, ジオキサン, エーテル, テトラヒドロフランなどのエーテル類, トルエン, ベンゼン, キシレンなどの芳香族炭化水素類, ジメチルホルムアミド, ジメチルアセトアミド, ヘキサメチルホスホントリアミドなどのアミド類, 酢酸エチル, 酢酸ブチルなどのエステル類など反応の進行を阻害しない溶媒

はアリールスルホニルオキシなどの脱離基を示し、他の各記号は前記と同意義である。]で表わされる化合物と、式(VI)



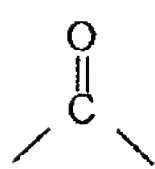
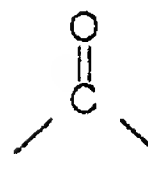
[式中の各記号は前記と同意義である。]で表わされる化合物またはその塩を反応させることにより製造することができる。

Y²で表わされるアルキル又はアリールスルホニルのアルキルとしては例えば、メチル, エチル, プロピルなどのC₁~低級アルキルが、アリールとしては、例えば、フェニルやp-メチルフェニルなどの置換されていてもよいフェニルが通常適用される。

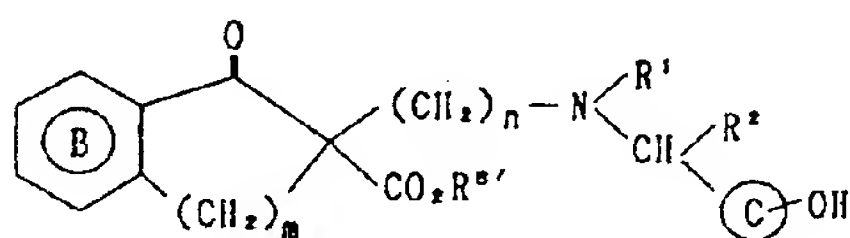
R³で示される「低級アルキル基」としては、「R¹, R², R³およびR⁴で示される低級アルキル基」の「低級アルキル基」として前にあげた基があげられる。式(VI)で表わされる化合物の塩と

が適宜に使用される。本反応は冷却下(約0℃~10℃), 室温下(約10℃~40℃), あるいは加熱下(約40℃~120℃)で行うことができ、反応時間は、通常、10分~48時間、好ましくは2~16時間である。また使用する化合物(VI)の量は、通常、化合物(V)に対して好ましくは0.3~5.0倍モルである。塩基を使用する場合の塩基の使用量は、通常、化合物(VI)に対して、約当モル量から過剰量、好ましくは、1.1~5倍モル量用いられる。さらに本反応は所望によりヨウ化化合物、たとえばヨウ化ナトリウム, ヨウ化カリウム, ヨウ化リチウムなどの存在下に行ってもよい。これらのヨウ化合物の存在下で反応を行う場合、その使用量は、化合物(V)に対し、通常1~5倍モル当量で好ましくは1.1~1.5倍モル量である。

またこのようにして得られた化合物(II)を出発化合物として、同じく化合物(II)に含まれる別の化合物に導くこともできる。

例えば、化合物(II)のうち、環A上に  で表わされる基が含まれる化合物は、環A上の  で表わされる基のα位に低級アルコキシカルボニル基を有する化合物]を公知の方法、例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.) 33, 2457(1968)に記載された方法、またはそれに準じた方法によって加水分解後脱炭酸することにより製造することができる。

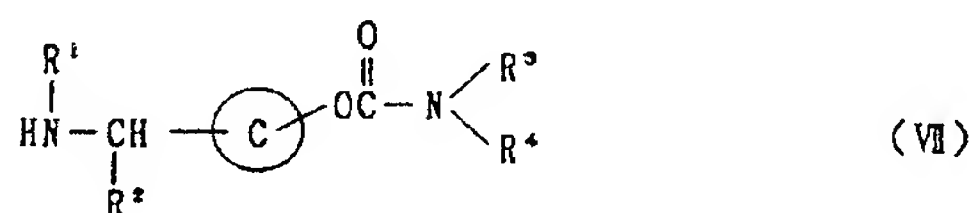
具体例としては、式



[式中、R*は低級アルキル基を示し、mは1, 2または3, 他の各記号は前記と同意義。]で表わされる化合物(II)を、加水分解後脱炭酸すること

67, 1658(1945)に記載された方法、またはそれに準じた方法によって製造することができる。

また化合物(I)は、上記式(V)で表わされる化合物と、式(VI)

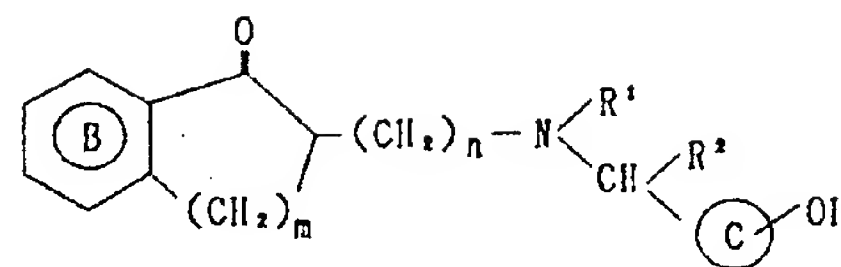


[式中の各記号は前記と同意義である。]で表わされる化合物またはその塩を反応させることによって製造することができる。この反応は、上記式(II)で表わされる化合物の製法としてあげた、「式(V)で表わされる化合物と、式(VI)で表わされる化合物またはその塩を反応させる」方法と同様に行うことができる。

化合物(I)は、その他公知方法又はそれに準じる方法により製造することもできる。

本発明の化合物(I)は、哺乳動物の中枢神経系に作用し、強いコリンエステラーゼ阻害活性を有し、人または動物(例えば、マウス)における各種

とにより、式



[式中の各記号は前記と同意義である。]で表わされる化合物(II)を製造する方法があげられる。

上記式(V)で表わされる化合物は公知の方法、例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 33, 2457(1968), 39, 2637(1974)に記載された方法、またはそれに準じた方法によって、あるいは、例えばアクタ・キミカ・アカデミア・サイエンティアルム・ハンガリカ(Acta Chim. Acad. Sci. Hung.), 32, 121(1962), 39, 391(1963)に記載された方法、またはそれに準じた方法によって製造することができる。

また、上記式(VI)で表わされる化合物は、公知の方法、例えば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.),

健忘誘発作用に対し優れた抗健忘作用を示す。

本発明の化合物(I)は、フィゾスチグミンと比較して、中枢神経に対する作用と末梢神経に対する作用との分離が極めてよく、抗健忘作用を示す用量は、痙攣作用、流涎作用、下痢などの末梢神経作用は無い、もしくは極めて軽微で、作用持続時間が長く、毒性が低い特長を有する、また経口投与により著効を奏する。

従って本発明化合物は人を含む哺乳動物の脳機能改善薬として有用である。

本発明の化合物の有用な対象疾病名としては、たとえば老年性痴呆、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、運動過多病、躁病などが挙げられ、これらの疾病の予防または治療に用いることができる。

本発明の化合物はたとえば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、坐剤など種々の剤型でヒトを含む哺乳動物に経口的、もしくは非経口的に投与する。投与量は対象疾患の種類、症状などにより差異はあるが、一般的に成人においては、経口投与

の場合、一日につき約 0.0001 ~ 1 mg、好ましくは 0.001 ~ 0.3 mg、より好ましくは 0.003 ~ 0.1 mg である。

発明の効果

本発明に係る化合物は哺乳動物の中樞神経系に作用し、強いコリンエステラーゼ阻害活性を有する。従って、たとえば老年痴呆、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病などの予防、治療に用いることができ、医薬として有用なものである。

実施例

以下において、実施例、参考例、製剤例および実験例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例、参考例のカラムクロマトグラフィにおける溶出は、特記しない場合は TLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィ) による観察下に行なわれた。TLC 観察においては、TLC プレートとしてメルク (Merck) 社製の 60 F₂₅₄ を、展開溶媒としてカラムクロマトグラフィで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出

ルホルムアミド (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.38 g) を室温で徐々に加え、60℃で30分間撹拌した。反応液に 1,5-ジブロモペンタン (25 g) のアセトン (50 ml) 溶液を加え、16時間加熱還流した。放冷後、沈澱を除き、減圧で溶媒を留去し、残った固体をジクロロメタン-エーテル (1:10 (V/V)) から再結晶して融点 78 ~ 79℃の無色結晶 17.3 g を得た。

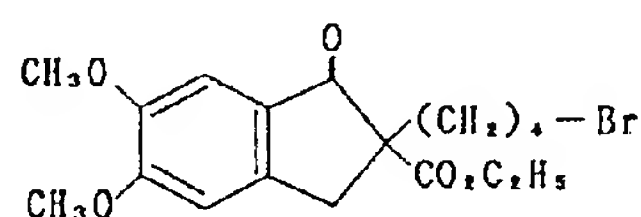
元素分析値 C₁₃H₁₃BrN₂O₄ として

計算値: C 45.77 H 3.84 N 8.21

実験値: C 45.58 H 3.78 N 7.99

参考例 2

2-(4-ブロモブチル)-5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-カルボン酸エチル



5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-カルボン酸エチル (2.0 g) のジメチルホルムアミド

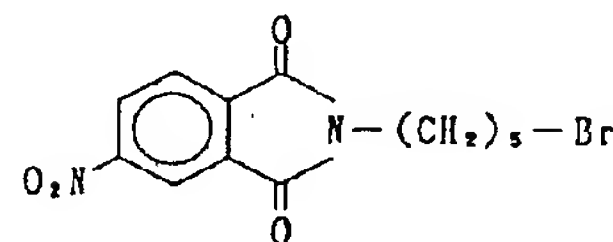
法として UV 検出器を採用した。また、TLC プレート上のスポットに 48% HBr を噴霧し、加熱して加水分解した後にニンヒドリン (ninhydrin) 試薬を噴霧し、再び加熱して赤 ~ 赤紫色に変わる現象も検出法として併用して目的物を含む溶出分画を確認し、集めた。特記しない限りカラム用シリカゲルはメルク社製のキーゼルゲル 60 (70 ~ 230 メッシュ) を用いた。

尚“常温”あるいは“室温”とあるのは通常約 5℃から 40℃を意味し、常圧とあるのは、一気圧近辺を意味する。

また、特記しない限り % は重量百分率を示す。

参考例 1

2-(5-ブロモペンチル)-5-ニトロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン



4-ニトロフタルイミド (10.5 g) のジメチ

ルホルムアミド (15 ml) 溶液に水素化ナトリウム (0.22 g) を加え、室温で30分かくはんした後、1,4-ジブロモブタン (3.3 g) を加え、さらに2時間かくはんした。水を加えて反応を終了させ、生成物をジクロロメタンで抽出し、水洗後ジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧で溶媒を留去した。残った油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: ジクロロメタン-酢酸エチル = 20:1 (V/V)) にかけて、目的物が入った溶液の溶媒を留去して融点 94 ~ 96℃の無色結晶 2.3 g を得た。

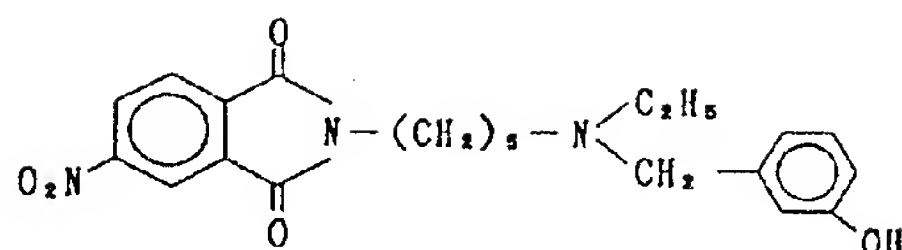
元素分析値 C₁₃H₁₃BrO₃ として

計算値: C 54.15 H 5.81

実験値: C 54.02 H 5.73

参考例 3

2-[5-[N-エチル-N-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]アミノ]ペンチル]-5-ニトロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン



参考例1の2-(5-ブロモペンチル)-5-ニトロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(0.9g)とN-エチル-N-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]アミン(0.8g)のトルエン(15ml)溶液との混合物を12時間加熱還流後、減圧で溶媒を留去した。残った油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-メタノール=30:1(v/v))にかけ目的物の入った溶液の溶媒を減圧で除いて無色油状物0.6gを得た。

元素分析値 $C_{22}H_{25}N_3O_5$ として

計算値: C 64.22 H 6.12 N 10.21

実験値: C 63.99 H 6.01 N 9.98

参考例4

5,6-ジメトキシ-2-[4-[N-エチル-N-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]アミノ]

0.3gを得た。

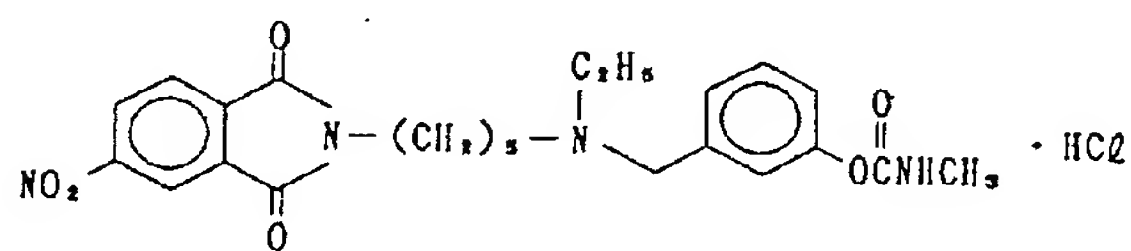
元素分析値 $C_{24}H_{29}NO_4$ として

計算値: C 72.52 H 7.86 N 3.52

実験値: C 72.43 H 7.61 N 3.34

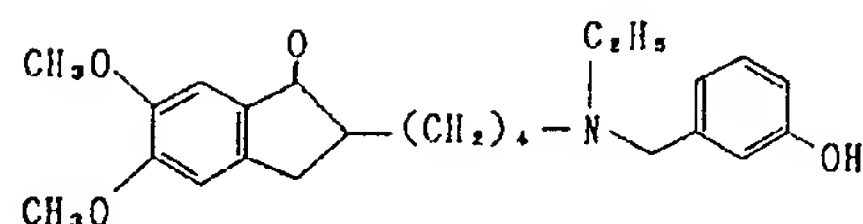
実施例1

2-[5-[N-エチル-N-[[3-(メチルアミノ)カルボニルオキシ]フェニル]メチル]アミノ]ペンチル]-5-ニトロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン・塩酸塩



参考例3の2-[5-[N-エチル-N-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]アミノ]ペンチル]-5-ニトロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(0.35g)のジクロロメタン(3ml)溶液に、イソシアン酸メチル(55μl)、続いてトリエチルアミン(1滴)を加えて室温で10分間攪拌した。反応液に水(10ml)を加えた後、ジクロロ

ブチル]-1-インダノン



参考例2の2-(4-ブロモブチル)-5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-カルボン酸エチル(0.6g)とN-エチル-N-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]アミン(1.0g)のトルエン(15ml)溶液を12時間加熱還流した後、溶媒を減圧で留去した。残った油状物をエタノール(10ml)に溶かした後、水酸化カリウム(0.63g)の水(2ml)溶液を加え、6時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去した後、水(50ml)を加えた。生成物をジクロロメタンで抽出し、水洗した後、ジクロロメタン溶媒を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残った油状物をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-メタノール=20:1(V/V))にかけ、目的物の入った溶液の溶媒を減圧で留去して無色油状物

メタンで生成物を抽出し、水洗した後、ジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残った油状物に3規定塩化水素のエタノール溶液(0.28ml)を加えて、溶媒を留去して非結晶性粉末0.38gを得た。

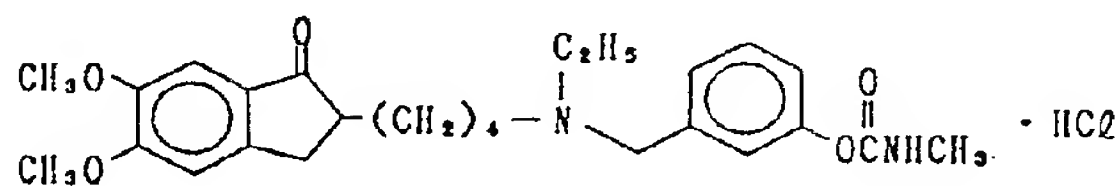
元素分析値 $C_{24}H_{29}NO_4 \cdot HCl$ として

計算値: C 57.09 H 5.79 N 11.10

実験値: C 56.93 H 5.71 N 11.02

実施例2

5,6-ジメトキシ-2-[4-[N-エチル-N-[[3-(メチルアミノ)カルボニルオキシ]フェニル]メチル]アミノ]ブチル]-1-インダノン・塩酸塩



実施例1と同様にして融点89-92℃の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{26}H_{31}NO_5 \cdot HCl$ として

計算値：C 63.60 H 7.18 N 5.71

実験値：C 63.57 H 7.09 N 5.66

製剤例 1

- (1) 5,6-ジメトキシ-2-[4-[N-エチル-N-[[3-(メチルアミノカルボニルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]ブチル]-1-インダノ
ン・塩酸塩(実施例 2 に従って得た化合物)
10mg
- (2) 乳糖 198g
- (3) トウモロコシ澱粉 50g
- (4) ステアリン酸マグネシウム 2g

(1),(2)および20gのトウモロコシ澱粉を混和し、15gのトウモロコシ澱粉と25mlの水とから作ったペーストとともに顆粒化し、これに15gのトウモロコシ澱粉と(4)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり(1)0.005mgを含有する直径3mmで錠剤2000個を製造した。

製剤例 2

Wistar 雄性ラット大脳皮質ホモジネートのS₁画分を用い、基質として(acetyl-[³H])-アセチルコリンを、また被検体として本発明化合物を添加し、30分間インキュベートの後に反応を止め、トルエン系シンチレーターを加えて振とうし、反応により生成した[³H]-酢酸をトルエン層に移行させて液体シンチレーションカウンターで計数することにより、コリンエステラーゼ活性を求めた。

被検化合物のコリンエステラーゼ阻害活性は50%阻害濃度(IC₅₀)で表わした。同じ方法によりフィゾスチグミンのコリンエステラーゼ作用も測定した。結果を第1表に示す。

第 1 表

化合物 (実施例番号)	アセチルコリンエステラーゼ 阻害活性 IC ₅₀ (μM)
1	0.00038
2	0.00042
フィゾスチグミン	0.22

代理人 弁理士 岩 田 弘

- (1) 5,6-ジメトキシ-2-[4-[N-エチル-N-[[3-(メチルアミノカルボニルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]ブチル]-1-インダノ
ン・塩酸塩(実施例 2 に従って得た化合物)
20mg
- (2) 乳糖 198g
- (3) トウモロコシ澱粉 50g
- (4) ステアリン酸マグネシウム 2g

(1),(2)および20gのトウモロコシ澱粉を混和し、15gのトウモロコシ澱粉と25mlの水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに15gのトウモロコシ澱粉と(4)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり(1)0.01mgを含有する直径5mmの錠剤2000個を製造した。

[実験例]

本発明化合物のコリンエステラーゼ阻害作用を(acetyl-[³H])-アセチルコリンを使用して検討した。すなわち、コリンエステラーゼ源として、